

Original citation:

Wolke, Dieter and Jaekel, Julia. (2016) Long-term survival quality of former very low birth weight infants. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 164 (8). pp. 673-684.

Permanent WRAP URL:

<http://wrap.warwick.ac.uk/80956>

Copyright and reuse:

The Warwick Research Archive Portal (WRAP) makes this work by researchers of the University of Warwick available open access under the following conditions. Copyright © and all moral rights to the version of the paper presented here belong to the individual author(s) and/or other copyright owners. To the extent reasonable and practicable the material made available in WRAP has been checked for eligibility before being made available.

Copies of full items can be used for personal research or study, educational, or not-for profit purposes without prior permission or charge. Provided that the authors, title and full bibliographic details are credited, a hyperlink and/or URL is given for the original metadata page and the content is not changed in any way.

Publisher's statement:

The final publication is available at Springer via
<http://dx.doi.org/10.1007/s00112-016-0125-8>

A note on versions:

The version presented here may differ from the published version or, version of record, if you wish to cite this item you are advised to consult the publisher's version. Please see the 'permanent WRAP url' above for details on accessing the published version and note that access may require a subscription.

For more information, please contact the WRAP Team at: wrap@warwick.ac.uk

Langzeitüberlebensqualität ehemaliger kleiner Frühgeborener –wie sind die aktuellen Daten zum Langzeitoutcome?

Long term quality of life of adults born very preterm – what do we know?

Dieter Wolke & Julia Jaekel

Monatsschrift fuer Kinderheilkunde (2016):

DOI: 10.1007/s00112-016-0125-8

Prof. Dr. Dr. h.c. Dipl-Psych. Dieter Wolke

University of Warwick

Department of Psychology and Warwick Medical School

Coventry CV4 7AL

United Kingdom

Email: D.Wolke@warwick.ac.uk

Tel: +44 24 7657 3217



Assistant Prof. Dr. Dipl-Psych. Julia Jaekel

The University of Tennessee Knoxville
Department of Child and Family Studies
1215 W. Cumberland Avenue
Knoxville, TN 37996-1912, USA
Email: jjaekel@utk.edu



Zusammenfassung

Hintergrund: Frühgeburt ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von kognitiven, Lern- und psychischen Problemen in der Kindheit. Unklar ist, welche Probleme bleiben, welche sich verringern und welche neuen Probleme auftreten mit der Herausforderung des Übergangs von der Kindheit ins Erwachsenenalter.

Ziel der Arbeit. Wie meistern sehr Frühgeborene (SF <32 SW; < 1500g GG) den Übergang ins Erwachsenenalter im Vergleich zu Reifgeborenen?

Material und Methoden: Die Bayerische Entwicklungsstudie ist eine geographisch definierte Studie von SF geboren in 1985/86. Von 411 SF Überlebenden, die noch in Deutschland lebten, konnten 260 Sehr Frühgeborene(63%) und 229 von 308 Reifgeborenen (74%) mit 26 Jahren nachuntersucht werden. Von der Geburt bis zum 26. Lebensjahr hatten die Teilnehmer an den meisten der sieben Nachuntersuchungen teilgenommen. Die Ergebnisse werden betrachten wir im Kontext von Befunden anderer Kohortenstudien in anderen Ländern und Registerstudien.

Ergebnisse und Diskussion: Viele der in der Kindheit identifizierten Probleme Sehr Frühgeborener (SF) bleiben bis ins Erwachsenenalter stabil (kognitiv, Ängste, zurückgezogene Persönlichkeit, soziale Probleme). Diese haben negative Effekte auf die wirtschaftliche Unabhängigkeit und verringern die Lebensqualität. Allerdings, die meisten SF entwickeln sich adaptiv und im Normbereich.

Langfristig ist es daher notwendig, sowohl ältere wie jüngere SF Kohorten durch das Erwachsenenalter weiter zu untersuchen um die Frage zu beantworten, ob verbesserte Versorgung nicht nur zu erhöhtem Überleben, sondern auch erhöhter Überlebensqualität geführt hat.

Keywords: Frühgeburt, Entwicklungsergebnis, Lebensqualität, kognition, Verhalten

Abstract

Background: Prematurity is associated with an increased risk for the development of cognitive-, learning and psychological problems in childhood. Uncertain is, which problems remain, which decrease and which problems may newly arise in the transition from childhood into adulthood.

Objectives. How do those born very preterm (VP < 32 weeks gestation) or of very low birth weight (VLBW < 1500g) master the transition into adulthood compared to term borns? (

Material and methods: The Bavarian Longitudinal Study is a geographically defined Study of VP/VLBW born in 1985/86. Of 411 VP/VLBW survivors that still lived in Germany, 260 (63%) and 229 of 308 term borns (74%) were re-assessed at 26 years of age. Most participants had taken part in all 7 follow-up visits across childhood. The major findings are reviewed in the context of results from other cohort and register studies around the world.

Results: Most of the difficulties identified in childhood (multiple cognitive problems, anxiety, withdrawn personality, social problems) remain into adulthood. These have adverse effects on economic independence and quality of life.

Conclusions: It is crucial to investigate older and new cohorts long term up into adulthood to answer the question whether improved obstetric and neonatal care has not only led to improved survival but also improved quality of survival. at.

Keywords: prematurity, developmental outcome, quality of life, cognitive, behaviour

In Deutschland werden jährlich ca. 63.000 (9,2%) Säuglinge zu früh geboren (vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW)) (1). Frühgeburtlichkeit ist weltweit der häufigste Grund für langfristige Morbidität (2). Der Anteil Frühgeborener an der Gesamtgeburtenszahl ist in Deutschland zwar seit einigen Jahren mit 9 – 10% stabil (1), zeigt jedoch international eine steigende Tendenz aufgrund demografischer Veränderungen wie z.B. ansteigendes Gebäralter, Adipositas und Fertilitätsbehandlungen (3).

Frühgeburt: Folgen in der Kindheit

Nachuntersuchungen bis ins Kindesalter bei sehr früh oder untergewichtig Geborenen (< 32 Schwangerschaftswochen (SSW) oder < 1500g Geburtsgewicht (GW)), im Folgenden als Sehr Frühgeborene (SF) bezeichnet, weisen einen typischen Phänotyp in kognitiven Fähigkeiten und Verhalten auf. Als Gruppe haben SF einen um eine halbe bis ganze Standardabweichung (7-15 Punkte) reduzierten Gesamt-IQ, häufiger multiple kognitive Probleme, Schulleistungsprobleme in allen Hauptfächern, und sie benötigen häufiger Sonderbeschulung oder besondere Unterstützung im Unterricht (4). Es gibt ebenfalls Hinweise fuer spezifisch erhöhte Probleme insbesondere im Fach Mathematik sowie im numerischen und räumlichen Vorstellungsvermögen (5). SF haben im Vergleich zu Reifgeborenen ein erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsprobleme, jedoch häufig ohne erhöhte Impulsivität oder Hyperaktivität wie sonst bei ADHS Diagnosen, und ein erhöhtes Risiko fuer die Entwicklung von Autismus-Spektrum-Symptomen und emotionalen Problemen, insbesondere Ängste aber auch Depressionssymptome (6). Zudem zeigen SF häufiger motorische Probleme bis hin zur Zerebralparese und ein leicht erhöhtes Risiko für visuelle und Hörschädigungen. In den letzten Jahren haben Studien vermehrt gezeigt, dass Kinder bereits nach mittlerer (32-33 SW) oder später (34-36 SW) Frühgeburt leicht erhöhte Auffälligkeiten in den oben genannten Funktionsbereichen aufweisen (7). Es ist jedoch wichtig darauf hinzuweisen, dass die Mehrheit der SF sich innerhalb des Normbereichs im Schulalter entwickelt.

Sehr Frühgeborene im Erwachsenenalter

Nachuntersuchungen bis ins Erwachsenenalter sind notwendig, um folgende Fragen zu beantworten: Reduzieren sich die Entwicklungsprobleme bis ins Erwachsenenalter? Eröffnen sich mit neuen Entwicklungsaufgaben wie zum Beispiel dem Übergang ins Erwachsenenalter neue Entwicklungs- und soziale Probleme? Welche langfristigen Probleme sollten wir antizipieren und ggfs. frühzeitig in der Versorgung auffangen? Langzeitauswirkungen einer sehr frühen Geburt lassen sich einerseits als

Entwicklungsergebnis darstellen, zum Beispiel in Form objektiver Testergebnisse, Bildungserfolge, oder psychiatrischer Diagnosen, und andererseits als Meisterung des Übergangs zum Erwachsenenalter (z.B. wirtschaftliche Selbständigkeit) mit subjektiven Einschätzungen der Lebensqualität und –zufriedenheit und des Wohlergehens. Wir gehen in diesem Beitrag nicht auf körperliche Erkrankungen oder gesundheitliche Diagnosen ein, sondern konzentrieren uns ausschließlich auf psychische, kognitive, soziale und wirtschaftliche Auswirkungen einer sehr frühen Geburt.

Im Folgenden werden wir zusammenfassend einige der wesentlichen Ergebnisse der bisher einzigen Langzeituntersuchung Sehr Frühgeborener in Deutschland bis ins Erwachsenenalter darstellen: die Bayerische Entwicklungs Studie (BEST). Die BEST ist eine geographisch definierte Studie der Gesamtpopulation aller Kinder, die im Zeitraum 1.1.1985-31.3.1986 in Südbayern innerhalb der ersten zehn Tage in eine Kinderklinik aufgenommen wurden (8). Dazu gehoerten 682 SF, 172 starben in der Klinik und weitere 12 bis zum 26. Lebensjahr. Von 411 SF, die nicht verstorben waren und noch in Deutschland lebten, konnten 260 (63%) mit 26 Jahren nachuntersucht werden. Zusätzlich konnten von 350 reifgeborenen Kontrollkindern, die bei der Geburt rekrutiert worden waren (zwei waren verstorben und 308 lebten in Deutschland) 229 (74%) mit 26 Jahren nachuntersucht werden (9). Von ihrer Geburt bis zum 26. Lebensjahr hatten die Teilnehmer an den meisten der sieben ausführlichen Nachuntersuchungen teilgenommen. Die Ergebnisse werden wir im Folgenden im Kontext der Befunde ähnlicher Kohortenstudien aus anderen Ländern und Registerstudien betrachten.

Kognition (IQ, Exekutive Funktionen (EF), Gehirn)

Die Kognition wurde in der BEST sowohl mit einem standardisierten Intelligenztest als auch verschiedenen Tests zu exekutiven Funktionen nachuntersucht (9).

Unsere Ergebnisse zeigten, dass Defizite im Gesamt-IQ gegenüber Reifgeborenen sich nicht wie erwartet im Laufe der Kindheit reduzierten, obwohl viele der SF Kinder und Jugendlichen spezielle Hilfen erhalten hatten (z.B. Lernhilfen, Sonderbeschulung). Der Gesamt-IQ war fuer die Gesamtgruppe der SF 1.1 Standardabweichungen niedriger als in der reifgeborenen Kontrollgruppe. Dies entspricht einem Unterschied von ca. 15 IQ-Punkten.

Darüber hinaus zeigte sich kein Unterschied im IQ zwischen Mangelgeborenen (< 10. Perzentil Geburtsgewicht fuer ihre Tragzeit) und jenen mit angemessenem Geburtsgewicht im Erwachsenenalter, waehrend in der Kindheit die mangelgeborenen Kinder einen geringeren IQ als jene die mit angemessenem Geburtsgewicht gehabt hatten (10). Dies bedeutet, dass sich der Effekt der Mangelgeburt

auf die kognitive Entwicklung sich auswächst. Diese Ergebnisse sind vergleichbar zu denen anderer Kohortenstudien, z.B. aus Finnland (11).

Darüber hinaus zeigte sich, dass die SF im Vergleich zu reifgeborenen Erwachsenen nicht häufiger Teilleistungsstörungen hatten, sondern signifikant häufiger multiple kognitive Probleme, d.h. ein kognitives Problem trat selten allein auf, sondern häufig komorbid mit anderen kognitiven Einschränkungen.

Schließlich waren die kognitiven Entwicklungs- und IQ Scores bei den SF vom zweiten Lebensjahr an hoch stabil, aber nicht bei den Reifgeborenen. Der Entwicklungskoeffizient in der Griffiths Skala im Alter von 20 Monaten korrelierte mit dem Gesamt-IQ mit 26 Jahren bei den SF mit $r=.74$ während die Korrelation bei den Reifgeborenen weitaus kleiner war ($r=.25$) (12). Weitere Analysen zeigten, dass diese hohe Stabilität im IQ durch jene SF erklärt wurde, die auch noch im Erwachsenenalter lernbehindert waren. Dies bedeutet insgesamt, dass SF Kinder mit mittleren bis schweren Lernbehinderungen bereits im zweiten Lebensjahr mit relativ hoher Sicherheit diagnostiziert werden können (12).

Das Ergebnis, dass SF im Durchschnitt keine Verbesserungen im IQ bis ins Erwachsenenalter zeigen ist vergleichbar zu anderen europäischen und nordamerikanischen Studien (13). Es stellt sich die Frage warum SF als Gruppe stabil geringere kognitive Leistungen bis ins Erwachsenenalter zeigen. Dies ist zumindest teilweise bedingt durch auch noch im Erwachsenenalter nachweisbare subkortikale Veränderungen in der weißen und grauen Substanz nach SF (14) und damit verbundene Veränderungen in kortikalen Netzwerken (15) und funktionell veränderten Hirnaktivitätsmustern in kognitiven und Aufmerksamkeitsaufgaben (16) selbst bei jenen SF mit kognitivem Funktionsniveau im Normalbereich. Das Beispiel in Abbildung 1 zeigt, wie der Gesamt-IQ mit Veränderungen in den Trakten der weißen Masse zusammenhängt.

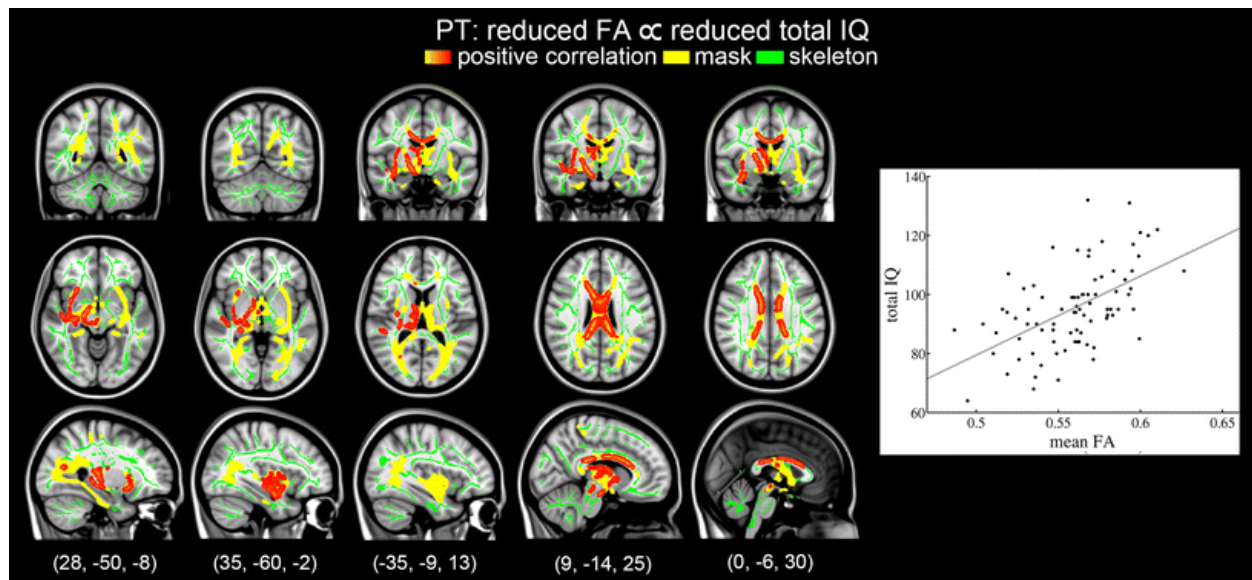


Abb. 2. Korrespondenz zwischen Veränderungen der weißen Masse und dem Gesamt-IQ bei sehr früh geborenen Erwachsenen. Im linken Teil sind koronale, axiale, und sagittale Ansichten illustriert und zeigen signifikante positive Korrelationen zwischen fraktionaler Anisotropie (FA) and Gesamt- IQ unabhängig von der Tragzeit. Im rechten Teil zur Ansicht das Streupunktdiagramm zwischen dem Gesamt IQ und der durchschnittlichen FA von involvierten Trakten in der weißen Masse (reproduziert von (14)).

Psychische Probleme und Persönlichkeit

Einige Studien haben ein erhöhtes Risiko sehr Frühgeborener für psychische Störungen im Vergleich zu reif geborenen jungen Erwachsenen dokumentiert (17, 18). Zu beachten ist, dass psychische Probleme entweder dimensional anhand von Fragebogeninstrumenten, oder kategorisch mit klinischen Interviews erfasst werden können. Selbstauskünfte mit Fragebögen wie zum Beispiel der international validierten Achenbach Skala zeigen kulturübergreifend nach einer individuellen Patienten Meta-analyse (19) dass sehr Frühgeborene insbesondere im Bereich der internalisierenden Probleme erhöhte Symptome bis ins Erwachsenenalter berichten (Abbildung 2). Spezifische weitere Analysen über diese verschiedenen Erwachsenenkohorten zeigen auf, das SF hauptsächlich unter Ängsten leiden und eher zurückgezogene Persönlichkeiten haben.

Im Rahmen der BEST wurde insbesondere die Persönlichkeit im Erwachsenenalter intensiver untersucht. Dabei wurde eine charakteristische Persönlichkeitskonstellation von Merkmalen bei SF gegenüber Reifgeborenen im Erwachsenenalter gefunden (20). SF zeigten im Erwachsenenalter durchschnittlich eher autistische Tendenzen, waren introvertierter, neurotischer und zeigten geringeres Risikoverhalten als

Reifgeborene. Insbesondere soziale Situationen, zum Beispiel mit Fremden zu reden, Alltagsroutinen zu verändern und auszugehen erregte Ängste und wurde von den SF Teilnehmern eher vermieden. Diese und ähnliche Ergebnisse aus Dänemark (21), sowie eine Metaanalyse selbst berichteter psychischer Auffälligkeiten (Abb. 2) zeigen deutlich, dass SF eine Tendenz zu sozialem Rückzug und Ängstlichkeit zeigen. Auf der anderen Seite sind sie deutlich weniger risikobereit und haben somit seltener externalisierende Probleme – sie zeigen insbesondere weniger antisoziale Tendenzen im Vergleich zu Reifgeborenen.

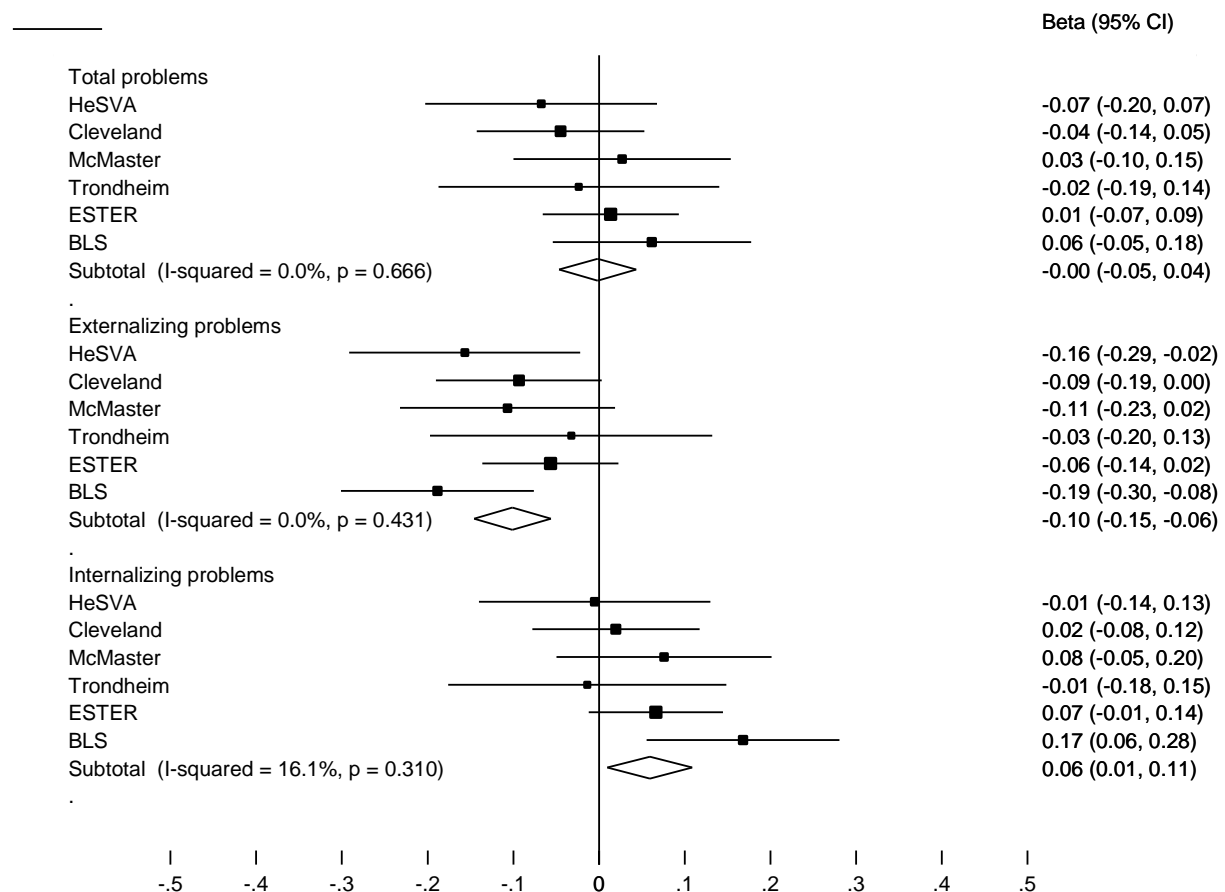


Abb 2. Assoziationen zwischen sehr früher Geburt (< 32 SW oder < 1500 GW) und selbst berichteten Gesamt (Total), externalisierenden (Externalizing) und internalisierenden (Internalizing) Problemen im Erwachsenenalter. Die schwarzen Vierecke und korrespondierende Zahlen zeigen die unstandardisierten Beta-Koeffizienten (B), und die Mittelwertsunterschiede der SF gegenüber den reifgeborenen Kontrollen

in T-Wert Einheiten, korrigiert für Geschlecht, Alter bei der Nachuntersuchung im Erwachsenenalter, multiple Geburt, Bildung der Eltern, und neuro-sensorische Behinderungen; die Linien um die Vierecke und korrespondierende Zahlen repräsentieren 95% Konfidenzintervalle um den Mittelwert. Die Größe der Vierecke indiziert die Gewichtung (%) der individuellen Werte in der Gesamt Metaanalyse. HeSVA, the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults; Cleveland, the Cleveland cohort; McMaster, the McMaster cohort; Trondheim, the Trondheim cohort; ESTER, the Preterm Birth and Early Life Programming of Adult Health and Disease Study; BLS, die Bayerische Entwicklungsstudie (adaptiert von (19)

Im Gegensatz zu Selbstberichten ergeben klinisch-diagnostische Studien ein weniger eindeutiges Bild. Dies hängt nicht in unerheblichem Masse damit zusammen, dass alle Langzeituntersuchungen sehr Frühgeborener im Erwachsenenalter unter Teilnehmerverlusten leiden, so dass insbesondere für die Risikoberechnung klinischer Diagnosen häufig die statistische Power fehlt, dies kann ggf. zu einer Unterschätzung des psychiatrischen Risikos führen. Zukünftige Metaanalysen sind daher notwendig. Allerdings zeigen große landesweite Registerstudien aus den skandinavischen Ländern, dass SF ein erhöhtes Risiko für diagnostizierte psychiatrische Auffälligkeiten und stationäre Behandlung insbesondere für Depressionen, bipolare Erkrankungen und nicht-affektive Psychosen im Vergleich zu Reifgeborenen aufweisen (22). Auch aus anderen SF Kohorten ergeben sich Hinweise, dass das Risiko für generalisierte Angststörung und Phobien (18, 23, 24) sowie Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) für erwachsene sehr Frühgeborene im Vergleich zu reif Geborenen signifikant erhöht ist (25), während die Befunde zu Depression gemischt sind (23, 26, 27). Ein erhöhter Anteil sehr früh geborener Erwachsener haben klinische Symptome, die jedoch insgesamt keine klinische Diagnose erlauben, sie aber höchstwahrscheinlich dennoch in ihren alltäglichen Lebensaufgaben einschränken.

Die BEST ist die bisher einzige uns bekannte Studie, die den Verlauf klinischer Diagnosen im Bereich der Ängste, Depressionen und ADHS untersucht und berichtet hat. Die BEST fand hier ähnlich wie andere Studien, dass erwachsene SF häufiger klinisch relevante Depressions- und Angstsymptome aufweisen, diese jedoch nicht für eine Diagnose von Depression oder allgemeiner Angst reichten. Allerdings, wie in Abbildung 3 dargestellt, entwickelten SF über die Kindheit bis ins Erwachsenenalter zwei spezifische Phobien (Diagnosen): soziale Phobien und Blut und Injektionsphobien. Klinisch relevante Phobien sind

dabei jene, die zu einer klinisch relevanten Vermeidung von Situationen und einer Einschränkung im alltäglichen Leben führen (z.B. nicht das Haus verlassen, Vermeidung oder Verweigerung von Arzt –und Zahnarztbesuchen; starke physiologische Stressreaktionen in diesen Situationen, etc.).

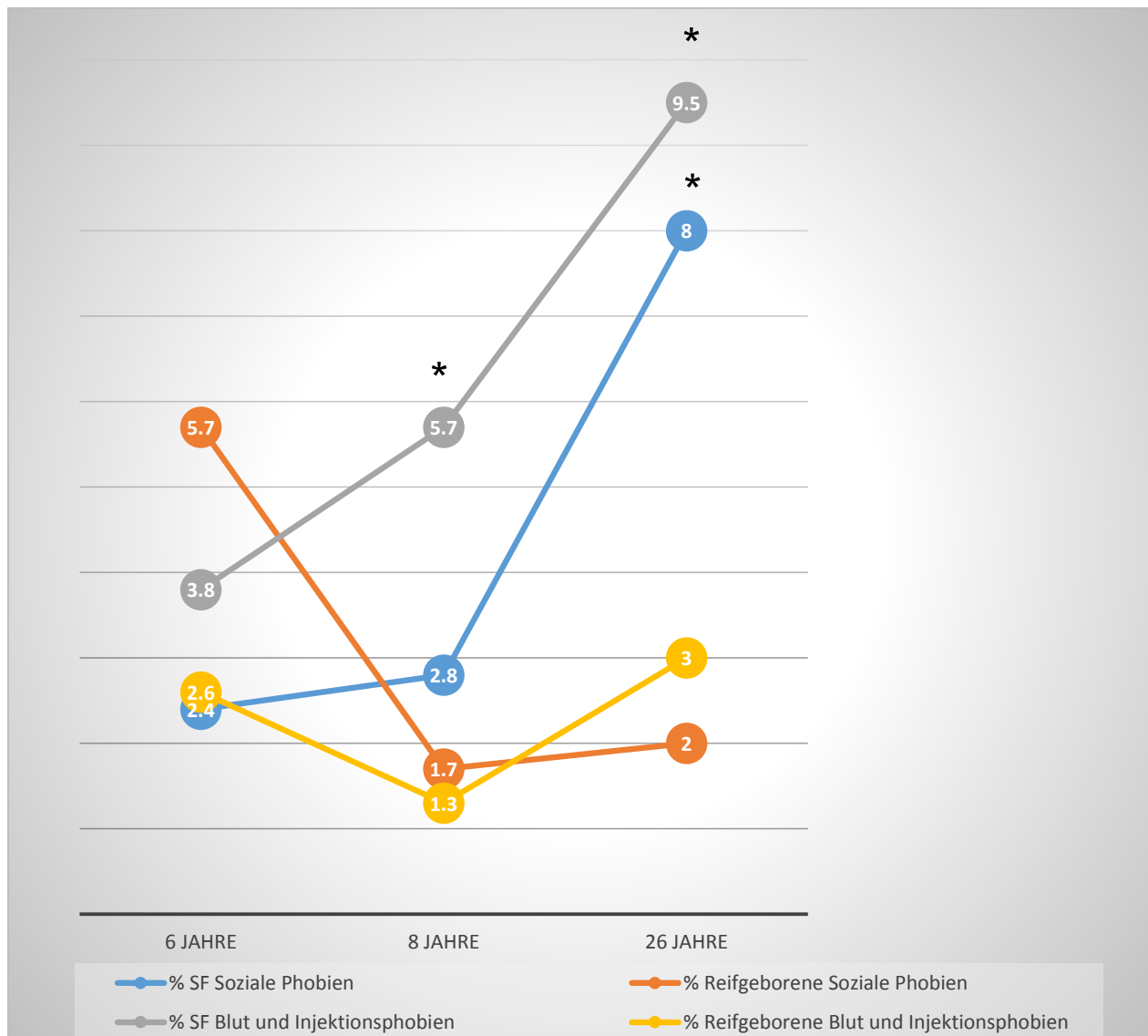


Abb. 3. Prävalenz (%) klinisch diagnostizierter sozialer und Blut- und Injektionsphobien im Verlauf mit 6, 8 und 26 Jahren von Sehr Frühgeborenen und Reifgeborenen in der Bayerischen Entwicklungsstudie (* $p < .05$)

Es ist gegebenenfalls nicht erstaunlich, dass SF ein erhöhtes Risiko für Blut- und Injektionsphobien aufweisen, wenn man bedenkt, dass die ersten Monate ihres Lebens und oft darüber hinaus die Kindheit

durch Kontakte mit medizinischem Personal gekennzeichnet waren, die immer wieder unangenehme und ggf. schmerzhaft Interventionen durchführten.

Ein zweiter Bereich psychiatrisch relevanter Auffälligkeiten ist die erhöhte Prävalenz von Aufmerksamkeitsproblemen. Unsere Untersuchungen in der BEST zeigen zwei klare Trends. Erstens, insgesamt reduzieren sich ADHS Probleme bis ins Erwachsenenalter, sowohl bei Reifgeborenen als auch bei SF (s. Abb. 4). Allerdings, selbst im Erwachsenenalter haben Sehr Frühgeborene weiterhin häufiger eine klinische Diagnose von ADHS. Dies bedeutet, dass SF wie in der Kindheit (6) häufiger spezifische Aufmerksamkeitsprobleme (ADD) oder kombiniertes ADHS haben und seltener hyperaktiv und impulsiv sind als Reifgeborene mit ADHS im Erwachsenenalter.

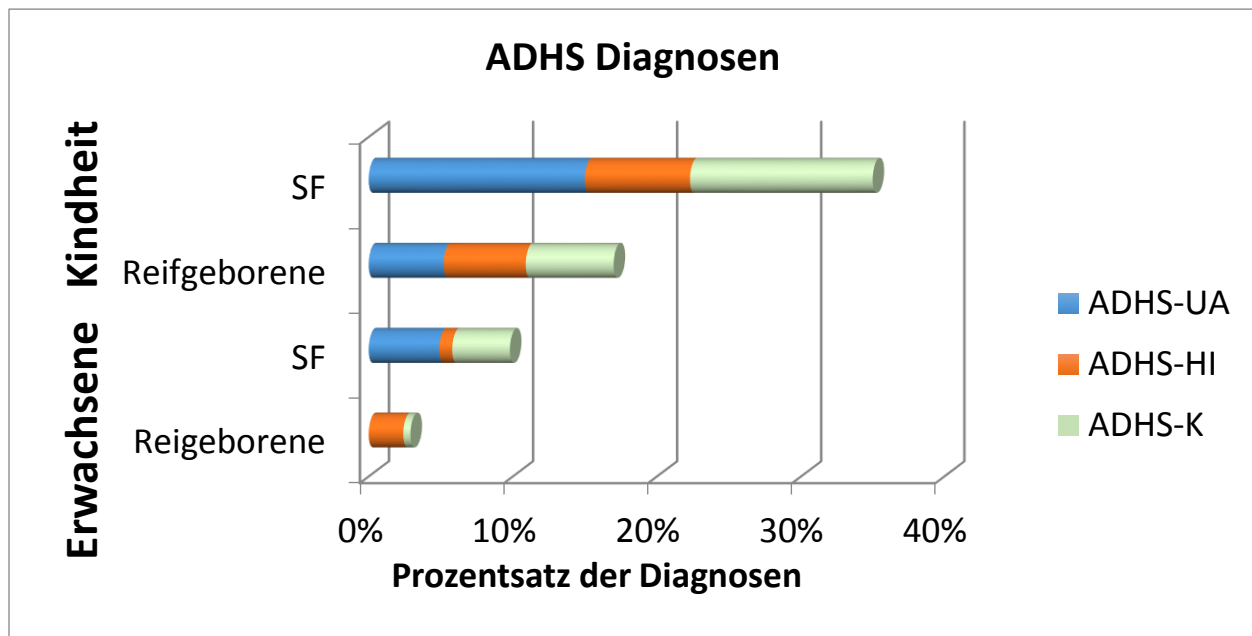


Abb. 5. Häufigkeit (%) von ADHS Diagnosen in der Kindheit und im Erwachsenenalter, aufgeteilt nach prädominant unaufmerksamen (ADHS-UA), hyperaktiv/impulsiven (ADHS-HI) und kombinierten (ADHS-K) Subtypen (adaptiert von (28))

Zusammenfassend können wir sagen, dass sich im Erwachsenenalter ein typischer Phänotyp psychischer Auffälligkeiten zeigt: SF sind häufiger ängstlich und machen sich Sorgen, sind häufiger sozial zurückgezogen und introvertiert mit autistischen Tendenzen und sozial einschränkenden Phobien. Sie mögen Risiken nicht und gehen diese seltener ein. Obwohl Aufmerksamkeitsprobleme sich mit dem Alter reduzieren kommen sie weiterhin häufiger bei SF als bei reif geborenen Erwachsenen vor.

Soziale Beziehungen und wirtschaftliche Anpassung

Die vorrangigen Entwicklungsaufgaben im Übergang von der Kindheit in das Erwachsenenleben sind wirtschaftliche Selbstständigkeit und der Aufbau eines sozialen Unterstützungssystems unabhängig von den Eltern durch Freunde und eine(n) romantische(n) Partner(in). In Interviews teilten Eltern uns mit, dass ihnen wichtig ist, dass ihr SF Kind laufen, reden und lernen kann; am allerwichtigsten ist ihnen jedoch, dass ihr Kind unabhängig leben kann, Freunde und eine(n) Partner(in) hat und glücklich ist.

Tabelle 1 zeigt die wesentlichen Ergebnisse unserer Interviews mit den BEST Teilnehmern. Wie auch schon von anderen berichtet leben SF (hier mit 26 Jahren) seltener selbständig und häufiger noch bei ihren Eltern, haben durchschnittlich niedrigere Schulabschlüsse und sind weiterhin häufiger von finanzieller Unterstützung seitens der Eltern oder des Staates abhängig. Die BEST Ergebnisse zeigten weiterhin, dass SF im Erwachsenenalter eingeschränkte soziale Beziehungen mit Gleichaltrigen haben und es schwieriger für sie ist, einen Partner zu finden (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu, trotz ihres schweren Starts ins Leben und langer Krankenhausaufenthalt nach der Geburt, haben SF ähnlich gute Beziehungen mit ihren Eltern (nicht gezeigt). Diese Gesamtergebnisse verändern sich kaum, wenn jene mit schweren Behinderungen wie schwerer Zerebralparese oder neuro-sensorischen Problemen von den Berechnungen ausgeschlossen werden.

Tab. 1. Signifikante Häufigkeitsunterschiede zwischen Sehr Fruehgeborenen (SF) und reif geborenen Kontrollen im Bereich von Partnerschaften und sozialen Beziehungen sowie finanzieller Selbständigkeit im Erwachsenenalter (Bayerische Entwicklungsstudie)

Bereich	SF	Kontrollen	Signifikanz
	N=260	N=229	
	(53.2%)	(46.8%)	
Soziale Beziehungen - Partner			
Nie eine romantische Verabredung gehabt	49 (18.8%)	1 (0.4%)	<.001
Nie Geschlechtsverkehr gehabt	66 (25.7%)	2 (0.9%)	<.001

Bereich	SF	Kontrollen	Signifikanz
	N=260	N=229	
	(53.2%)	(46.8%)	
Nie in einer romantischen Beziehung gewesen	71 (27.4%)	8 (3.5%)	<.001
Schlechte Beziehungen zum anderen Geschlecht	38 (15.6%)	21 (9.3%)	.040
Soziale Beziehungen - Gleichaltrige			
Probleme, Freunde zu finden	68 (27.9%)	28 (12.4%)	<.001
Wenige Freunde	72 (27.7%)	34 (14.8%)	.001
Keinen Freundeskreis	112 (43.1%)	66 (28.8%)	.001
Keine emotionale Unterstützung	135 (51.9%)	88 (38.4%)	.003
Keine Unterstützung mit Karriere	219 (84.6%)	176 (76.9%)	.031
Schwierigkeiten mit unkomfortablen Wahrheiten umzugehen	161 (62.2%)	119 (52.0%)	.023
Keine sozialen Aktivitäten	159 (61.9%)	117 (51.1%)	.017
Nie eine Bar/Club/Disco besucht	38 (14.7%)	4 (1.7%)	<.001
Finanzielle Selbständigkeit			
Hartz IV	10 (4.0%)	1 (0.4%)	.010
Arbeitslos	117 (45.2%)	68 (29.7%)	<.001
Kein selbständiges Leben	115 (44.2%)	55 (24.0%)	<.001
Keine weiterführende Bildung	162 (62.3%)	67 (29.3%)	<.001

Bereich	SF	Kontrollen	Signifikanz
	N=260	N=229	
	(53.2%)	(46.8%)	
Fühle mich in meiner finanziellen Selbständigkeit eingeschränkt	98 (38.1%)	60 (26.3%)	.006

Insbesondere die oben erwähnten oft fehlenden Sozialbeziehungen mit Gleichaltrigen, die erhöhten Probleme, eine(n) romantische(n) Partner(in) zu finden und eine Partnerschaftsbeziehung einzugehen, sind beunruhigend, da die Eltern der SF ebenfalls altern und sich somit das Risiko erhöht, dass SF in unserer Bevölkerung häufiger sozial isoliert und mit finanziellen Problemen leben werden. Neueste Ergebnisse aus unseren Untersuchungen in Deutschland und Großbritannien weisen darauf hin, dass SF in der Schulzeit signifikant häufiger Opfer von Bullying (Mobbing) werden, und dass gerade diese direkten Angriffe und das soziale Ausschließen durch Gleichaltrige langfristig negative Auswirkungen auf ihr emotionales Befinden hat (29)). Mobbing durch Gleichaltrige hat bis ins Erwachsenenalter ähnlich negative Einflüsse auf die psychische Gesundheit und Stabilität wie die sexuelle oder körperliche Misshandlung durch Erwachsene (30). Dies bedeutet, dass die sozialen Probleme von SF sowohl durch negative Erfahrungen mit Gleichaltrigen im Schulalter, als auch durch Veränderungen der Hirnentwicklung nach Frühgeburt verursacht sind (31).

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Qualität des Lebens (GBQL) versucht, den Einfluss von Gesundheit auf das psychologische, soziale, und körperliche Wohlbefinden einer Person zu erfassen. GBQL Instrumente werden vor allem eingesetzt, um den Einfluss der Gesundheitsversorgung auf Patienten zu erfassen und zu vergleichen. Sie geben umfassende und multidimensionale Informationen über den subjektiven und funktionellen Gesundheitsstatus, wie er von den SF selbst wahrgenommen wird und geben Forschern

und Klinikern detaillierten Aufschluss über das Wohlbefinden über objektive Erfassungen des Gesundheitsstatus hinaus. Die BEST ist bisher die einzige uns bekannte längsschnittliche Untersuchung zu Veränderungen der GBQL vom frühen Jugendalter bis ins Erwachsenenalter, wobei sowohl die Frühgeborenen selbst (und reifgeborene Kontrollen) als auch die Eltern zur GBQL ihrer erwachsenen Kinder befragt wurden (32). Zudem untersuchten wir, wie GBQL in Zusammenhang mit wirtschaftlicher Selbstständigkeit und sozialen Beziehungen im Erwachsenenalter steht. Befragungen wurden mit dem 15-Item Health Utility Index durchgeführt, der die acht Bereiche Sehen, Hören, Sprache, Bewegung, Dexterität, Emotionen, Kognition und Schmerzen erfasst. Wir zeigen hier den multiplikativen Multi-Attribut Utility (MAU) Wert in Abbildung 5, höhere Werte bedeuten eine höhere GBQL.

Abbildung 5 zeigt, dass SF Jugendliche sich selbst als nicht geringer in ihrer GBQL im Jugendalter einschätzten. Im Vergleich dazu bewerteten die Eltern von SF die Lebensqualität ihrer jugendlichen Kinder bereits als niedriger als die Eltern von Reifgeborenen. Während sich die Lebensqualität der Reifgeborenen in ihrer eigenen und in der Einschätzung der Eltern bis ins Erwachsenenalter im Verlauf verbesserte, zeigte sich dies nicht in den Selbstbewertungen oder durch die Eltern der SF. Die Lebensqualität war dementsprechend signifikant niedriger für SF im Erwachsenenalter. Abbildung 5 zeigt zudem, dass die Unterschiede in der Lebensqualität zu den Reifgeborenen stärker ausgeprägt waren wenn ‚proxy‘-Bewertungen von SF Teilnehmern einbezogen wurden, die selbst zu behindert waren um zu antworten

Wir fanden zudem, dass Teilnehmer mit eigenem Einkommen, einer festen Arbeitsstelle, einem stabilen Freundeskreis und einem/r romantischen Partner(in) eine signifikant höhere Lebensqualität berichteten. Für alle Erwachsene gleichermaßen sind finanzielle Unabhängigkeit und gute soziale Beziehungen zentral für eine hohe Lebensqualität.

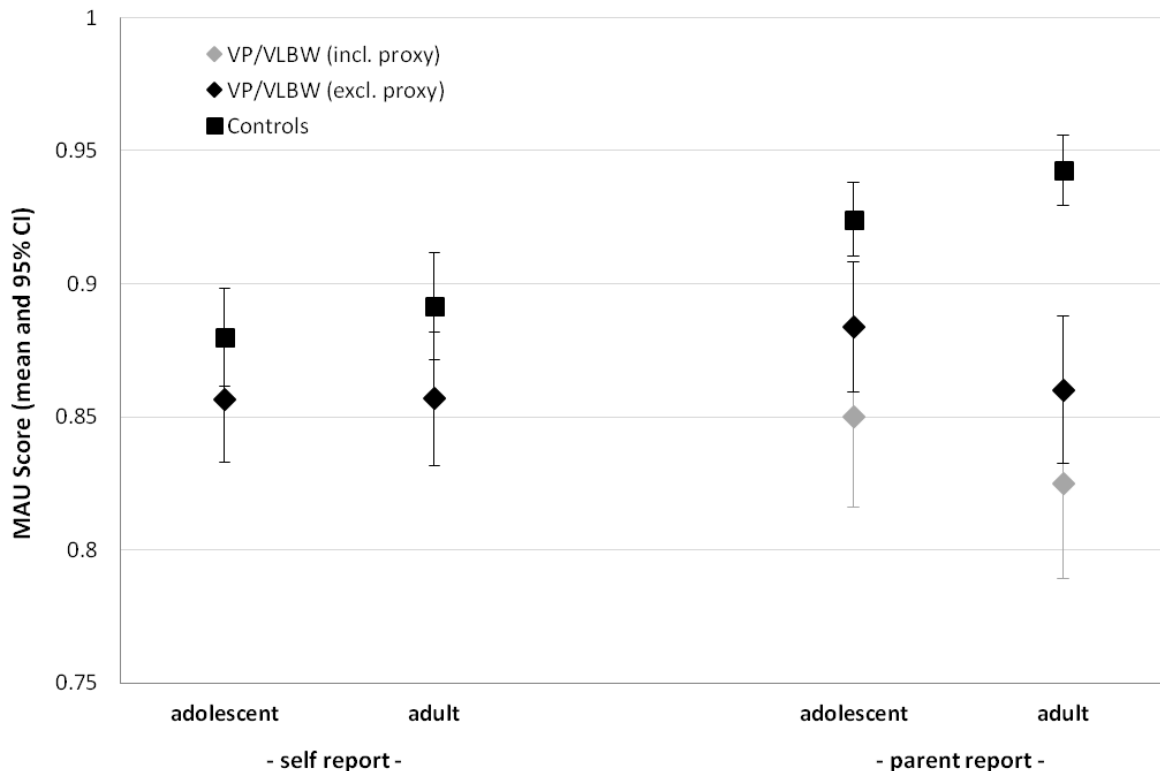


Abb. 5. Selbst- und durch Eltern berichtete GBQL ausgedrückt durch MAU Scores für SF (hier VP/VLBW) und reifgeborene Kontrollen (Controls). Proxy Berichte wurden für 16 Erwachsene mit schweren Behinderungen entweder eingeschlossen (incl. proxy) oder ausgeschlossen (excl. proxy) (adaptiert von (32))

Fazit für die Qualitätsbeurteilung des Überlebens nach sehr früher Geburt

Die Ergebnisse unserer und anderer Studien bis ins Erwachsenenalter zeigen deutlich, dass eine Beurteilung der Folgen nach zu früher Geburt und ggfs. unterschiedlicher neonataler Interventionen erst vollständig durch Langzeitstudien beurteilt werden kann. Der Übergang ins Erwachsenenalter verlangt das Bewältigen vielfältiger neuer Entwicklungsaufgaben. Viele Sehr Frühgeborene meistern diese, allerdings findet eine nicht zu unterschätzende Minderheit es schwierig, zumindest im dritten Lebensjahrzehnt, diese Aufgaben zu meistern. Insbesondere andauernde Lern- und soziale Beziehungsprobleme werden erst durch Langzeituntersuchungen klar und können mögliche langfristige Folgen für den Sozialstaat aufzeigen.

Eine häufige Anmerkung von Neonatologen ist, dass die Langzeitergebnisse bis ins Erwachsenenalter wenig Relevanz für heute versorgte Frühgeborene haben: „es hat sich so viel in der Versorgung und Behandlung geändert, ja, verbessert, dass diese Ergebnisse uns nicht weiterhelfen....“ Tatsächlich überleben heute mehr extrem früh geborene Kinder aufgrund verbesserter Schwangerschafts- und neonataler Versorgung (z.B. pränatale Gabe von Glukokortikoiden, neuere Beatmungstechniken) (1, 33, 34). Allerdings muss erhöhtes Ueberleben nicht unbedingt mit erhöhter Lebensqualität einhergehen. Die wenigen Studien, die dies bisher untersucht haben, fanden dass z.B. das Risiko für langfristige kognitive Probleme jüngerer Kohorten auf ähnlichem Niveau stabil geblieben ist (35). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Vorhersage kognitiver Auffälligkeiten in jüngeren Kohorten sehr extrem Frühgeborener (< 26. SW) durch ältere Kohorten Frühgeborener sehr gut und statistisch verlässlich möglich ist (36). Dies deutet darauf hin, dass insgesamt mehr sehr frühgeborene Kinder mit signifikanten Entwicklungsproblemen überleben und wir heute und vor allem in der Zukunft mehr Frühgeborene mit Versorgungsbedarf in der Gesellschaft haben werden.

Langfristig ist es notwendig, dass wir sowohl vorhandene Kohorten durch das Erwachsenenalter weiter begleiten und untersuchen (z.B. altern Frühgeborene schneller (37)), um die Frage zu beantworten, ob verbesserte Versorgung nicht nur zu erhöhtem Überleben sondern auch erhöhter Überlebensqualität geführt hat.

Fazit für die Praxis: *Kernaussagen und konkrete Handlungsanweisungen als kurze Aufzählung (max. 1000 Zeichen, inkl. Leerzeichen)*

- Die Prognose von stabiler mittlerer bis schwerer Lernbehinderung ist Ende des zweiten Lebensjahres (korrigiert für Frühgeburtlichkeit) möglich.
- Nachuntersuchungen zu Frühgeborenen, insbesondere zu Persönlichkeit und Sozialverhalten, sollten bis ins Schulalter reichen. Hierbei sollte gerade nach Beziehungen mit Gleichaltrigen und Erfahrungen mit Bullying gefragt werden
- Nachuntersuchungen sollten systematisch Befragungen zur Lebensqualität einbeziehen
- Die Versorgung von Sehr Frühgeborenen sollte sich stärker auf psychische und soziale Auswirkungen konzentrieren, da diese den größten Einfluss auf die Lebensqualität haben.
- Schulische Anpassung und Leistungen sind zudem besonders wichtig für die spätere wirtschaftliche Unabhängigkeit von Kindern; Lehrer bedürfen unbedingt besserer Aufklärung und Trainings über die besonderen Bedürfnisse Frühgeborener im Schulunterricht (38)

- Sehr Frühgeborene scheinen sensibler gegenüber aversiven Umwelteinflüssen zu sein (39); eine verstärkte Schulung von Eltern und Lehrern mag daher zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen

DANKSAGUNG

Die Bayerische Entwicklungsstudie (BEST) wurde unterstützt durch Förderung des Bundesministeriums fuer Bildung und Forschung (Foerderkennzeichen: PKE24, JUG14, 01EP9504 and 01ER0801). Wir moechten uns bei allen frueheren Mitarbeiter der Studiengruppe der BEST bedanken: den Kinderaerzten, Psychologen und Forschungs-Krankenpfleger. Insbesondere bedanken wir uns bei den Mitarbeitern, die bei der Studienorganisation, Rekrutierung und Datensammlung beigetragen der Untersuchung der Erwachsenen beitrugen: Barbara Busch, Stephan Czeschka, Claudia Grünzinger, Christian Koch, Diana Kurze, Sonja Perk, Andrea Schreier, Antje Strasser, Julia Trummer, and Eva van Rossum. Die Untersuchung der Erwachsenen wurde geleitet von Profs. Dr. Dr. P. Bartmann und D. Wolke. Der groesste Dank gilt den Studienteilnehmern und deren Familien

Bibliografie

1. Schleußner E. Drohende Frühgeburt: Prävention, Diagnostik und Therapie. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. Dtsch Ärztebl Int. 2013;110(13):227-36.
2. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Howson C, Kinney M, Lawn J, editors. Geneva: World Health Organization; 2012.
3. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2013;120(11):1356-65.
4. Wolke D. Preterm and Low Birth Weight Babies. In: Howlin P, Charman T, Ghaziuddin M, editors. SAGE Handbook of Developmental Disorders. London: Sage; 2011. p. 497-527.
5. Simms V, Gilmore C, Cragg L, Marlow N, Wolke D, Johnson S. Mathematics difficulties in extremely preterm children: evidence of a specific deficit in basic mathematics processing. Pediatr Res. 2013; 73(2):236-44.
6. Johnson S, Wolke D. Behavioural outcomes and psychopathology during adolescence. Early Human Development. 2013;89(4):199-207.
7. Quigley MA, Poulsen G, Boyle E, Wolke D, Field D, Alfirevic Z, et al. Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2012;97:F167-F73.
8. Riegel K, Ohrt B, Wolke D, Österlund K. Die Entwicklung gefährdet geborener Kinder bis zum fünften Lebensjahr. Die ARVO-YLLPÖ Neugeborenen-Nachfolge Studie in Sübayern und Südfinnland. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 1995. p. 0-337.

9. Eryigit Madzwamuse S, Baumann N, Jaekel J, Bartmann P, Wolke D. Neuro-cognitive performance of very preterm or very low birth weight adults at 26 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2015;56(8):857-64.
10. Gutbrod B, Wolke D, Soehne B, Riegel K. The effects of gestation and birthweight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: A matched group comparison. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2000;82(3):F208-F14.
11. Pyhala R, Lahti J, Heinonen K, Pesonen AK, Strang-Karlsson S, Hovi P, et al. Neurocognitive abilities in young adults with very low birth weight. *Neurology*. 2011;77(23):2052-60.
12. Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Preterm Cognitive Function Into Adulthood. *Pediatrics*. 2015.
13. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(3):149-57.
14. Meng C, Bäuml JG, Daamen M, Jaekel J, Neitzel J, Scheef L, et al. Extensive and interrelated subcortical white and gray matter alterations in preterm-born adults. *Brain Struct Funct*. 2015:1-13.
15. Bäuml JG, Daamen M, Meng C, Neitzel J, Scheef L, Jaekel J, et al. Correspondence Between Aberrant Intrinsic Network Connectivity and Gray-Matter Volume in the Ventral Brain of Preterm Born Adults. *Cerebral Cortex*. 2015;25(11):4135-45.
16. Daamen M, Bäuml JG, Scheef L, Sorg C, Busch B, Baumann N, et al. Working memory in preterm-born adults: Load-dependent compensatory activity of the posterior default mode network. *Human Brain Mapping*. 2014:n/a-n/a.
17. Johnson S, Marlow N. Growing up after extremely preterm birth: Lifespan mental health outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(2):97-104.
18. Van Lieshout RJ, Boyle MH, Saigal S, Morrison K, Schmidt LA. Mental health of extremely low birth weight survivors in their 30s. *Pediatrics*. 2015.
19. Pyhälä R, Wolford, Kautiainen H, Hovi P, Laht M, Kajantie E, et al. Self-reported mental health problems among adults born preterm: Adults born Preterm International Collaboration (APIC). in preparation.
20. Eryigit-Madzwamuse S, Strauss V, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Personality of adults who were born very preterm. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2015.
21. Hertz CL, Mathiasen R, Hansen BM, Mortensen EL, Greisen G. Personality in Adults Who Were Born Very Preterm. *PLoS One*. 2013;8(6):e66881.
22. Nosarti C RAMRM, et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69(6):610-7.
23. Lund LK, Vik T, Skranes J, Brubakk A-M, Indredavik MS. Psychiatric morbidity in two low birth weight groups assessed by diagnostic interview in young adulthood. *Acta Paediatrica*. 2011;100(4):598-604.
24. Somhovd MJ, Hansen BM, Brok J, Esbjorn BH, Greisen G. Anxiety in adolescents born preterm or with very low birthweight: a meta-analysis of case-control studies. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2012;54(11):988-94.
25. Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Attention problems in very preterm children from childhood to adulthood: the Bavarian Longitudinal Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016;57(2):132-40.
26. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Preterm birth and psychiatric medication prescription in young adulthood: a Swedish national cohort study. *International Journal of Epidemiology*. 2010;39(6):1522-30.
27. Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM, et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69(6):610-7.

28. Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Attention problems in very preterm children from childhood to adulthood: the Bavarian Longitudinal Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2015;n/a-n/a.
29. Wolke D, Baumann N, Strauss V, Johnson S, Marlow N. Bullying of Preterm Children and Emotional Problems at School Age: Cross-Culturally Invariant Effects. *The Journal of Pediatrics*. (0).
30. Lereya ST, Copeland WE, Costello EJ, Wolke D. Adult mental health consequences of peer bullying and maltreatment in childhood: two cohorts in two countries. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(6):524-31.
31. Healy E, Reichenberg A, Nam KW, Allin MPG, Walshe M, Rifkin L, et al. Preterm Birth and Adolescent Social Functioning—Alterations in Emotion-Processing Brain Areas. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(6):1596-604.
32. Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Health-Related Quality of Life Into Adulthood After Very Preterm Birth. *Pediatrics*. 2016.
33. Gopel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *LANCET*. 2011;378(9803):1627-34.
34. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol*. 2008;28(S1):S47-S56.
35. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson S, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012;345.
36. Wolke D, Strauss VY-C, Johnson S, Gilmore C, Marlow N, Jaekel J. Universal Gestational Age Effects on Cognitive and Basic Mathematic Processing: 2 Cohorts in 2 Countries. *The Journal of Pediatrics*. 2015;166(6):1410-6.e2.
37. Shalev I, Caspi A, Ambler A, Belsky DW, Chapple S, Cohen HJ, et al. Perinatal Complications and Aging Indicators by Midlife. *Pediatrics*. 2014.
38. Johnson S, Gilmore C, Gallimore I, Jaekel J, Wolke D. The long-term consequences of preterm birth: what do teachers know? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015;57(6):571-7.
39. Wolke D, Jaekel J, Hall J, Baumann N. Effects of Sensitive Parenting on the Academic Resilience of Very Preterm and Very Low Birth Weight Adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2013;53(5):642-7.